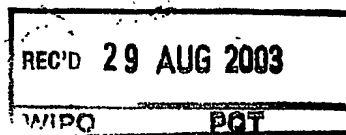


Rec'd PCT/PTO 31 JAN 2005



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

102 35 475.8

Anmeldetag:

02. August 2002

Anmelder/Inhaber:

ratiopharm GmbH,
Ulm/DE

Bezeichnung:

Arzneimittel mit einer Benzimidazolverbindung
im Gemisch mit mikrokristalliner Cellulose und
Verfahren zu deren Herstellung

IPC:

A 61 K 31/4439

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 31. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Stech

LEDERER & KELLER

Patentanwälte - European Patent Attorneys
European Trademark Attorneys

DR. A. VAN DER WERTH
(1934 - 1974)

DR. FRANZ LEDERER
Dipl.-Chem.

DR. GÜNTER KELLER
Dipl.-Biol.

DR. MICHAEL BEST
Dipl.-Chem.

DR. STEPHAN TEIPEL
Dipl.-Chem.

80538 MÜNCHEN
Prinzregentenstraße 16
Telefon (089) 21 23 99 0
Telefax (089) 21 23 99 22
E-Mail info@lederer-keller.de

2. August 2002
Be/Me

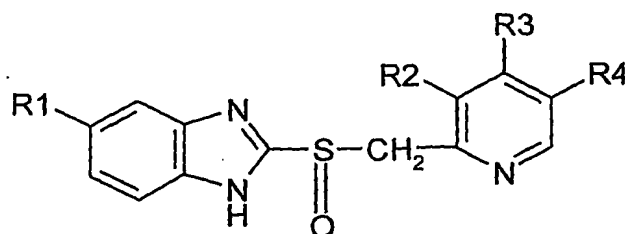
ratiopharm GmbH

D-89070 Ulm

Arzneimittel mit einer Benzimidazolverbindung im Gemisch mit mikrokristalliner Cellulose und Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung betrifft eine neue galenische Formulierung einer Benzimidazolverbindung, insbesondere von Omeprazol, aber auch von Lansoprazol, Rabeprazol oder Pantoprazol, die eine ausgezeichnete Lagerstabilität aufweist. Die Stabilisierung wird dadurch erreicht, daß die Benzimidazolverbindung im Gemisch mit mikrokristalliner Cellulose in Form einer Wirkstoffschicht auf einem inerten Kern (einem Neutrapellet) vorliegt. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen Formulierung und die Verwendung von mikrokristalliner Cellulose zur Stabilisierung einer derartigen Benzimidazolverbindung

Benzimidazolverbindungen der Formel I



worin R1 Wasserstoff, Methoxy oder Difluormethoxy ist, R2 Wasserstoff, Methyl oder Methoxy ist, R3 Methoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy oder 3-Methoxypropoxy ist und R4 Wasserstoff, Methyl oder Methoxy ist, sind bekannte und sehr erfolgreiche Arzneistoffe, die zur Behandlung von Magenerkrankungen einen breiten Einsatz finden. Zu diesen Verbindungen gehören insbesondere auch Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol und Pantoprazol. Benzimidazolverbindungen der Formel I neigen allerdings zur Zersetzung, und es ist schwierig, Arzneimittel mit diesen Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine ausreichende Stabilität aufweisen.

So sind Benzimidazolverbindungen der Formel I, insbesondere Omeprazol, in einer sauren wäßrigen Lösung nicht stabil, und deshalb wurde zunächst in galenischen Formulierungen die Benzimidazolverbindung mit einer alkalischen Puffersubstanz gemischt. Ein Beispiel für eine derartige Formulierung wird in der EP-A 0 247 983 beschrieben.

Durch Kombination der Benzimidazolverbindungen mit einer alkalischen Puffersubstanz können galenische Formulierungen erhalten werden, die eine recht gute Stabilität aufweisen. Derartige galenische Formulierungen haben jedoch inhärente Probleme, z.B. sind in dem enterischen Überzug der Formulierungen saure Gruppen vorhanden, die mit der alkalisch reagierenden Verbindung des Kerns reagieren können. Während es wohl bekannt ist, den alkalisch reagierenden Kern von dem Überzug durch eine Zwischenschicht zu trennen, muß während der Herstellung derartiger galenischer Formulierungen große Sorgfalt angewandt werden, um die Dicke und Art der Zwischenschicht und die Art des enterischen Überzugs so an die Alkalinität des Kerns anzupassen, daß eine galenische Formulierung mit ausreichender Stabilität und guter Bioverfügbarkeit erhalten wird. Derartige Probleme werden beispielsweise in Beispiel 1 von EP-A 0 247 983 diskutiert.

Mittlerweile wurden auch Formulierungen entwickelt, bei denen die Benzimidazolverbindung nicht mit einer alkalischen Puffersubstanz kombiniert wird. Ein Beispiel einer solchen Entwicklung wird in der US-A 5,626,875, entsprechend EP-A 0 773 025, beschrieben. In dieser Druckschrift wird eine Formulierung offenbart, die einen inerten Kern umfaßt, der mit einer ersten Schicht überzogen ist, die die Benzimidazolverbindung zusammen mit einem wasserlöslichen Polymer umfaßt, sowie eine weitere Schicht, die ein wasserlösliches Polymer umfaßt und eine dritte Schicht, die einen enterischen Überzug enthält. Die konkret beschriebenen Arzneimittel enthalten alle die Benzimidazolverbindung im Gemisch mit Talk.

Ebenfalls wurden Omeprazol-haltige Arzneimittel entwickelt, die Omeprazol mit einem spezifischen Stabilisator kombinieren, um die Stabilität des Omeprazols zu erhöhen. Als Stabilisatoren sind z.B. Mannit (EP-A 0 646 006), TiO_2 (WO 96/37195) oder Cyclodextrine, (WO 98/40069) aber auch Aminosäuren bekannt.

Schließlich offenbart die DE-A 199 59 419 (entsprechend der WO 01/41734) die Stabilisierung von Benzimidazolverbindungen der Formel I durch Kombination mit einer Verbindung, die einen bestimmten pH-Wert unterhalb von pH 7 zur Verfügung stellt, vorzugsweise mit Natriumdihydrogenphosphat (NaH_2PO_4). Zwar weisen die Arzneimittel der DE-A 199 59 419 eine gute Stabilität auf, allerdings ist die Herstellung dieser Arzneimittel aufwendig, da der pH-Bereich, in dem die beste Stabilisierung erreicht wird, verhältnismäßig eng ist und daher die zur Herstellung dieser Formulierungen verwendeten Ausgangsstoffe sorgfältig und konstant überwacht werden müssen, damit der gewünschte pH-Bereich sichergestellt wird.

Es besteht daher weiterhin ein Bedarf an galenischen Formulierungen für Benzimidazolverbindungen der Formel I, die eine ausgezeichnete Stabilität aufweisen. Die Formulierungen sollten möglichst einfach aufgebaut sein und die Stabilisierung sollte nicht über die Einstellung eines bestimmten pH-Werts erfolgen. Für die Formulierungen sollten ausschließlich Hilfsstoffe verwendet werden, die in der galenischen Technik bekannt und anerkannt sind. Schließlich sollten derartige galenische Formulierungen zumindest die gleiche Stabilität aufweisen, wie derzeit vermarktete Arzneimittel, bevorzugt eine höhere Stabilität.

Es wurde überraschend gefunden, daß mikrokristalline Cellulose Benzimidazolverbindungen der Formel I, insbesondere Omeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol und Lansoprazol, stabilisieren kann. Während mikrokristalline Cellulose für eine Vielzahl von pharmazeutischen Anwendungen, insbesondere als Füll- und Bindemittel, zur Granulation, zur Direkttablettierung, als Zerfallförderer für Tabletten und als Füllstoff für die Kapselherstellung bekannt ist, ist der Einsatz bei der Herstellung von Pellets unüblich, die nach Beschichtungsverfahren, wie z.B. dem Pulverbeschichtungsverfahren oder dem Suspensionsbeschichtungsverfahren hergestellt werden, d.h. von Pellets mit einem inerten Kern und darauf aufgetragenen Beschichtungen (z.B. aus Lösungen oder Dispersionen).

Für den erfindungsgemäßen Einsatz zur Stabilisierung einer Benzimidazolverbindung der Formel I in der Wirkstoffschicht eines Pellets ist es besonders vorteilhaft, wenn die

Teilchengröße der mikrokristallinen Cellulose möglichst gering ist, und es wird vermutet, daß die Stabilisierung über eine Wechselwirkung mit der sehr großen Oberfläche der mikrokristallinen Cellulose erfolgt. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist daher eine mikrokristalline Cellulose mit einer möglichst geringen Teilchengröße. Die Verteilung der Teilchengröße sollte daher auch so sein, daß die Zahl großer Teilchen möglichst gering ist. Soweit nichts anderes ersichtlich ist, wird vorliegend unter mikrokristalliner Cellulose eine mikrokristalline Cellulose verstanden, die den Anforderungen der US Pharmacopeia und/oder des europäischen Arzneibuchs und/oder des deutschen Arzneibuchs bzw. der entsprechenden Monographien hierzu, entspricht.

Für die Bestimmung der Teilchengröße bzw. der Teilchengrößenverteilung der mikrokristallinen Cellulose gibt es verschiedene Verfahren, beispielsweise Lichtstreuverfahren, wie sie in den Geräten der Firma Malvern Instruments, z.B. dem "Malvern MasterSizer X", verwendet werden, mechanische Siebrüttelverfahren, wie sie die Firma FMC zur Bestimmung der Korngrößenverteilung ihrer AVICEL PH®-Produkte verwendet, oder auch "air jet"-Siebanalysen, die beispielsweise mit einem ALPINA®-"air jet" Modell 200 ausgeführt werden können.

Sofern nicht anders angegeben oder ersichtlich ist, beziehen sich die Angaben zur mittleren Teilchengröße bzw. zur Teilchengrößenverteilung im Rahmen dieser Beschreibung auf Werte, die mit einem mechanischen Siebrüttelverfahren erhalten wurden. Hierbei wurden 100 g der Probe 20 Minuten lang in einem mechanischen Siebrüttler gesiebt, der mit Sieben geeigneter Größe ausgestattet war. Dieses Verfahren entspricht der Bestimmung der mittleren Teilchengröße bzw. der Teilchengrößenverteilung, wie sie für die AVICEL PH®-Produkte in den Produktspezifikationen angegeben wird und beispielsweise auch für die AVICEL PH®-Produkte in der Literatur beschrieben ist, z.B. bei Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 5te Auflage, 2002.

Sofern die Bestimmung auf diese Art und Weise bei einem bestimmten Produkt technisch nicht möglich ist, erfolgt die Bestimmung, sofern nichts anderes angegeben ist, mit einer sogenannten "air jet"-Siebanalyse, beispielsweise auf einem ALPINA®-"air jet"-Sieb, Modell 200 bei einem verminderten Druck von circa 10 bis 12 inch Wasser. Für ein 60 mesh Sieb werden 100 g 3 Minuten der Behandlung unterworfen, für ein 100 mesh Sieb werden 50 g ebenfalls 3 Minuten der Behandlung unterworfen, für ein 200 mesh Sieb werden 50 g 6 Minuten der Behandlung unterworfen und für ein 400 mesh Sieb werden 20 g 3 Minuten der Behandlung unterworfen.

Soweit in dieser Anmeldung die Teilchengrößenverteilung über die Angabe der d_{10} -, d_{50} - und d_{90} -Werte definiert wird, bedeutet der d_{10} -Wert, daß 10% der Teilchen kleiner als der angegebene d_{10} -Wert sind, sofern nichts anderes angegeben wird (Entsprechendes gilt für die d_{50} - bzw. d_{90} -Werte).

Anstatt über die exakte Angabe der Teilchengrößenverteilung kann die Definition der bevorzugten mikrokristallinen Cellulose für die Zwecke der vorliegenden Erfindung auch über die Angabe der Schüttdichte erfolgen. Soweit nichts anderes angegeben ist, wird die Schüttdichte wie folgt bestimmt. Ein Behälter mit einem Innendurchmesser von $30,0 \pm 2,0$ mm und einem kalibrierten Volumen von $25,0 \pm 0,5$ ml wird gewogen und unter ein Volumenmeßgerät mit einem 10-mesh Schirm positioniert. Das Pulver wird langsam aus einer Höhe von 2" oberhalb des Trichters durch das Volumenmeßgerät geschüttet, mit einer Geschwindigkeit, bei der ein Zusammenbacken verhindert wird und zwar bis der Behälter überfließt. Nach Entfernen des überschüssigen Pulvers (wobei darauf geachtet werden muß, daß das Pulver nicht kompaktiert wird und kein weiteres Pulver in den Behälter fällt) wird der gefüllte Behälter gewogen. Die Schüttdichte wird durch Division des Gewichts des Pulvers in dem Behälter durch das Behältervolumen bestimmt. Falls es bei sehr feinteiligen Pulvern aus technischen Gründen erforderlich ist, kann der 10-mesh Schirm entfernt werden. Im übrigen wird auf die Vorschriften nach DIN-ISO 697: 1984-01 (Deutsche Industrienorm) verwiesen.

Definiert man die mikrokristalline Cellulose über die Angabe der mittleren Teilchengröße und die Teilchengrößenverteilung, weist eine erfindungsgemäß bevorzugte mikrokristalline Cellulose eine mittlere Teilchengröße von $100 \mu\text{m}$ oder weniger auf, und ebenfalls bevorzugt ist es, daß eine derartige mikrokristalline Cellulose eine Korngrößenverteilung (Teilchengrößenverteilung) hat, bei der weniger als 10% der Teilchen eine Größe von $250 \mu\text{m}$ oder darüber haben und weniger als 50% der Teilchen eine Größe von $75 \mu\text{m}$ oder darüber haben. Stärker bevorzugt ist eine mikrokristalline Cellulose mit einer mittleren Teilchengröße von $50 \mu\text{m}$ oder darunter, und bevorzugt hat eine derartige mikrokristalline Cellulose eine Korngrößenverteilung, bei der weniger als 2% der Teilchen eine Größe von $250 \mu\text{m}$ oder darüber haben und weniger als 30% der Teilchen eine Größe von $75 \mu\text{m}$ oder darüber haben. Noch stärker bevorzugt ist eine mikrokristalline Cellulose mit einer mittleren Teilchengröße von z.B. 30, 25, 20, 15 oder $10 \mu\text{m}$. Die Korngrößenverteilung für diese mikrokristalline Cellulose sollte so eng wie möglich sein, und bevorzugt weist weniger als

0,1% der Teilchen eine Größe von 250 μm oder darüber auf, und weniger als 1% der Teilchen weist eine Größe von 75 μm oder darüber auf.

Wird die Korngrößenverteilung der mikrokristallinen Cellulose mit einem Lichtstreuverfahren bestimmt, so können die bevorzugt verwendeten mikrokristallinen Cellulosen der folgenden Tabelle entnommen werden (wobei die Bestimmung mit einem MasterSizer der Firma Malvern Instruments erfolgte):

bevorzugte mittlere Teilchengröße	bevorzugte Korngrößenverteilung		
	Bestimmung mit Malvern MasterSizer		
	d_{10}	d_{50}	d_{90}
90 μm oder geringer	25 - 46 μm	98 - 146 μm	195 - 276 μm oder enger
50 μm oder geringer	16 - 25 μm	46 - 76 μm	92 - 165 μm oder enger
ca. 15 μm	> 6 μm	12 - 18 μm	> 70 μm oder enger

Wird die mikrokristalline Cellulose über die Schüttdichte definiert, ist eine mikrokristalline Cellulose mit einer Schüttdichte von 0,30 g/cm^3 oder darunter bevorzugt, stärker bevorzugt ist eine mikrokristalline Cellulose mit einer Schüttdichte von 0,29 g/cm^3 oder darunter, noch stärker bevorzugt ist mikrokristalline Cellulose mit einer Schüttdichte von 0,28 g/cm^3 oder darunter und am stärksten bevorzugt ist mikrokristalline Cellulose mit einer Schüttdichte von 0,27 g/cm^3 oder darunter.

Die verwendete mikrokristalline Cellulose sollte möglichst fein sein, aus verarbeitungstechnischen Gründen kann es aber vorteilhaft sein, mikrokristalline Cellulose mit einer mittleren Teilchengröße von z.B. 1 μm oder mehr, z.B. 5 μm oder mehr, zu verwenden. Ebenso könnte es vorteilhaft sein, mikrokristalline Cellulose mit einer Schüttdichte von 0,109 g/cm^3 oder mehr, z.B. von 0,15 g/cm^3 oder mehr, z.B. 0,20 g/cm^3 oder mehr, zu verwenden.

Erfindungsgemäß bevorzugt werden im Handel erhältliche mikrokristalline Cellulosen verwendet. Geeignete Produkte sind die mikrokristallinen Cellulosen der AVICEL PH®-Serie der Firma FMC, die z.B. in Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 5te Auflage, 2002 ausführlich beschrieben sind, die Produkte der EMCOCEL-Serie der Firma Mendell, die mikrokristalline Cellulose der ELCEMA-Reihe der Degussa AG, die mikrokristalline Cellulose der SANACEL-Reihe der Firma Cerestar Deutschland, die mikrokristalline Cellulose der SOLKA-FLOC-Reihe der Firma Paul Brem

und die mikrokristalline Cellulose der VIVAPUR-Reihe der Firma Rettenmeier und Söhne. Am stärksten bevorzugt sind die Produkte der AVICEL PH®-Serie und insbesondere die mikrokristalline Cellulose AVICEL PH®-105 der Firma FMC. Bezüglich der Produktspezifikationen und insbesondere der Teilchengrößen und Korngrößenverteilungen dieser bevorzugten mikrokristallinen Cellulosen wird ausdrücklich auf das bereits erwähnte Lexikon von Fiedler und ergänzend auf die bekannten und veröffentlichten Produktbeschreibungen der Hersteller verwiesen.

Bei den erfindungsgemäßen Arzneimitteln handelt es sich um Pellets mit einem inerten Kern, auf dem eine Wirkstoffschicht aufgebracht ist. Auf der Wirkstoffschicht befinden sich vorzugsweise eine oder mehrere inerte Schichten (Zwischenschichten). Ferner weist das Pellet eine äußere Schicht auf, die einen enterischen Überzug umfaßt, d.h. eine enterische Beschichtung.

Der inerte Kern ist vorzugsweise ein bekannter Zucker-/Stärke-Kern. Derartige inerte Kerne sind als Neutralpellets im Handel erhältlich.

Die sich auf dem Kern befindliche Wirkstoffschicht enthält den Wirkstoff, die Benzimidazolverbindung und die mikrokristalline Cellulose sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe. In der Regel wird die Wirkstoffschicht ebenfalls ein Bindemittel aufweisen. Die Zwischenschicht weist bevorzugt ebenfalls mikrokristalline Cellulose auf und wird in der Regel auch ein Bindemittel enthalten. Weitere übliche Hilfsstoffe können vorhanden sein. Die enterische Beschichtung dient als klassischer enterischer Überzug. Sie umfaßt übliche enterische Substanzen, die im Stand der Technik bekannt sind, wie Celluloseester und Copolymere vom Methacrylsäuretyp, z.B. Methacrylsäure/(Meth)acrylsäurealkylestercopolymere, die beispielsweise unter der Marke Eudragit®L oder Eudragit®S vertrieben werden.

Triethylcitrat, Dibutylphthalat, Propylenglykol und/oder Polyethylenglykol oder ähnliche Verbindungen können in dem enterischen Überzug bevorzugt als Weichmacher verwendet werden. Der enterische Überzug kann ebenfalls weitere übliche Hilfsstoffe enthalten.

Das in der Wirkstoffschicht und der gegebenenfalls vorhandenen Zwischenschicht vorhandene Bindemittel ist bevorzugt ein wasserlösliches Polymer oder ein Polymer, das in Wasser rasch zerfällt. Bevorzugt wird das gleiche wasserlösliche Polymer in der Wirkstoffschicht und in allen Zwischenschichten verwendet, in denen es vorhanden ist, es

ist aber auch möglich, verschiedene wasserlösliche oder in Wasser rasch zerfallende Polymere in den verschiedenen Schichten einzusetzen. Als Bindemittel besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß Hydroxypropylmethylcellulose und Hydroxypropylcellulose.

Übliche pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe, die einem Fachmann bekannt sind, können in jeder der Schichten des Arzneimittels vorhanden sein. Die Art und Menge dieser Hilfsstoffe kann leicht von einem Fachmann aufgrund seines allgemeinen Fachwissens bestimmt werden. Wenn nicht anders angegeben, umfassen die Hilfsstoffe übliche Bindemittel, Weichmacher, Farbstoffe, Pigmente, wie Titandioxid, Talk und andere bekannte Hilfsstoffe.

Die Pellets werden in der Regel in eine übliche Gelatinekapsel gefüllt oder zu sogenannten "multiple unit tablets" verpreßt. Bei der Verpressung zu "multiple unit tablets" muß die enterische Beschichtung derart ausgestaltet werden, daß sie bei dem Verpressen nicht zerstört wird und die Lagerfähigkeit der Tabletten hierdurch nicht verringert wird. Wie die enterische Beschichtung ausgestaltet werden muß, um eine Verpreßbarkeit zu einer "multiple unit tablet" zu gewährleisten, ist dem Fachmann bekannt, beispielsweise aus der EP-A 723 436 oder der Druckschrift "Drugs made in Germany, 37, No. 2, 1994, Seite 53ff."

Der Wirkstoffgehalt in der Wirkstoffschicht der Pellets wird so eingestellt, daß durch die Verabreichung mit einer Einheitsdosisform, wie einer Gelatinekapsel oder einer "multiple unit tablet", die gewünschte Dosis verabreicht werden kann. Für Omeprazol sind beispielsweise typisch verwendete Einheitsdosen 10 mg, 20 mg oder 40 mg pro Kapsel. Auch andere Dosierungen sind aber ohne weiteres möglich. In der Regel wird der Wirkstoffgehalt derart gewählt, daß in der Wirkstoffschicht eines jeden Pellets (abhängig von der Größe des Pellets und der gewünschten Einheitsdosis) von 0,001 und 10 mg, bevorzugt von 0,01 und 1 mg, insbesondere von 0,05 und 0,5 mg der Benzimidazolverbindung der Formel I vorhanden ist.

Die Menge an mikrokristalliner Cellulose in der Wirkstoffschicht kann über einen weiten Bereich variiert werden. Bevorzugt beträgt die Menge an mikrokristalliner Cellulose, bezogen auf die Menge an Wirkstoff in der Wirkstoffschicht, 10 bis 150%, stärker bevorzugt 25 bis 150%, insbesondere 50 bis 150 Gew.-%. Am stärksten bevorzugt ist, daß die Menge an mikrokristalliner Cellulose in etwa der Menge an Wirkstoff in der Wirkstoffschicht

entspricht oder darunter liegt, beispielsweise etwa 50% der Menge an Wirkstoff in der Wirkstoffschicht ausmacht.

Die Menge an Bindemittel in der Wirkstoffschicht ist nicht besonders beschränkt und kann von einem Fachmann leicht aufgefunden werden. Bezogen auf die Menge des Wirkstoffs in der Wirkstoffschicht beträgt die Menge an Bindemittel bevorzugt etwa 25 Gew.-% bis 150 Gew.-%, stärker bevorzugt 50 Gew.-% bis 125 Gew.-%, und am stärksten bevorzugt entspricht die Menge an Bindemittel in etwa der Menge an Wirkstoff in der Wirkstoffschicht oder ist geringer als die Menge an Wirkstoff.

Bevorzugt weisen die erfindungsgemäßen Arzneimittel zwischen der Wirkstoffschicht und der enterischen Beschichtung zumindest eine Zwischenschicht auf, wobei das Vorhandensein einer Zwischenschicht besonders bevorzugt ist. Die Zwischenschicht enthält in der Regel ebenfalls ein Bindemittel, bei dem es sich bevorzugt um das gleiche Bindemittel handelt, das auch in der Wirkstoffschicht verwendet wurde. Es können aber auch andere übliche Bindemittel, wie vorstehend spezifiziert, verwendet werden. Die Zwischenschicht bzw. die Zwischenschichten enthalten bevorzugt ebenfalls mikrokristalline Cellulose, wie vorstehend spezifiziert. Die Menge der mikrokristallinen Cellulose ist nicht besonders eingeschränkt, allerdings ist es bevorzugt, daß in der Zwischenschicht die Menge der mikrokristallinen Cellulose etwa 25 bis 100%, bezogen auf die Masse des Bindemittels, beträgt. Die Zwischenschicht kann ebenfalls weitere übliche Hilfsstoffe enthalten.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen erfolgt auf an sich bekannte Art und Weise. Die Überzugsschritte werden bevorzugt in einer Fließbettbeschichtungsvorrichtung ausgeführt, wobei bevorzugt zwischen den Beschichtungsschritten Trocknungsschritte durchgeführt werden. Wird ein derartiger Trocknungsschritt durchgeführt, ist es nicht notwendig, das Fließbettverfahren zu unterbrechen, aber selbstverständlich muß das Sprühen während des Trocknungsschritts angehalten werden. Wenn ein Trocknungsschritt durchgeführt wird, dauert er etwa 10 bis 20 Minuten. Erfindungsgemäß bevorzugt wird der Wirkstoff mit den Hilfsstoffen, insbesondere der mikrokristallinen Cellulose und dem Bindemittel, in einem geeigneten Lösungsmittel, bevorzugt in Wasser, dispergiert, und die wäßrige Dispersion wird auf bekannte Art und Weise auf die Neutralpellets aufgesprüht. Bei dieser Art der Herstellung ist der Stabilisierungseffekt der mikrokristallinen Cellulose besonders ausgeprägt. Nach einem gegebenenfalls durchgeführten Trocknungsschritt wird bevorzugt auf entsprechende

Art und Weise die Zwischenschicht aufgebracht und anschließend, wieder bevorzugt nach einem Trocknungsschritt, auf entsprechende Art und Weise die enterische Beschichtung aufgesprüht.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Vergleichsbeispiel 1:

a) Herstellung der Wirkstoffpellets durch Suspensions-Layering
(Suspensionsbeschichten):

6,7 kg Hydroxypropylmethylcellulose Typ 603 werden in 50 l demineralisiertem Wasser gelöst. In einem zweiten Ansatz wird zunächst 1,0 kg Na_2HPO_4 (alkalisch reagierende Verbindung) in 5 l demineralisiertem Wasser gelöst. In diese zweite Lösung werden dann 13,3 kg Omeprazol mit einem Ultra-Turrax dispergiert. In die Wirkstoffdispersion werden schließlich 1,0 kg Polysorbat 80 gerührt. Die beiden Lösungen/Dispersionen werden langsam vereinigt und vorsichtig gerührt. Die gesamte Flüssigkeitsmenge wird in einem üblichen dafür geeigneten Wirbelschichtgerät (z.B. Glatt-Wurster) auf 36,5 kg Neutralpellets aufgesprüht. Sprührate und Zulufttemperatur werden derart eingeregelt, daß eine Produkttemperatur von circa 35 bis 40°C resultiert.

b) Aufbringen einer Zwischenschicht:

Auf die Wirkstoffpellets wird eine Zwischenschicht aus wäßriger Lösung aufgebracht. Die Lösung wird hergestellt, indem 3,5 kg PEG 4000 sowie 17,3 kg Hydroxypropylmethylcellulose Typ 603 in insgesamt 216 l demineralisiertem Wasser gelöst werden. Diese Lösung wird ebenfalls in dem zuvor verwendeten Gerät mit den gleichen Einstellungen auf die Wirkstoffpellets aus Schritt a) aufgesprüht.

c) Aufbringen einer magensaftresistenten Beschichtung:

Zunächst werden 1,3 kg Glycerolmonostearat in 30 kg demineralisiertem Wasser dispergiert, auf 65°C aufgeheizt und wieder abgekühlt. In weiteren 70 kg demineralisiertem Wasser werden 6,0 kg PEG 6000 gelöst, und diese Lösung wird mit der Glycerolmonostearatdispersion vereinigt. Nach kompletten Abkühlung der Mischung auf Raumtemperatur werden 133 kg Eudragit L30D55 hinzugegeben, und die gesamte

Dispersion wird langsam gerührt. Gegebenenfalls wird der pH-Wert der Dispersion mit NaOH eingestellt. Die Überzugsdispersion wird in einem geeigneten Überzugsgerät auf die in Schritt b) hergestellte, mit einer Zwischenschicht überzogenen Pellets aufgesprüht.

Vergleichsbeispiel 2

Omeprazol-haltige Pellets werden analog zu Vergleichsbeispiel 1 hergestellt, wobei allerdings bei der Aufbringung des magensaftresistenten Films als Weichmacher Triethylcitrat anstelle des Polyethylenglykols verwendet wurde.

Beispiel 1

2,8 kg Omeprazol und 1,4 kg mikrokristalline Cellulose vom Typ AVICEL PH®-105 der Firma FMC (mittlere Teilchengröße 20 µm, Korngrößenverteilung derart, daß weniger als 0,1% der Teilchen eine Größe von 250 µm oder darüber aufweisen und weniger als 1% der Teilchen eine Größe von 75 µm oder darüber aufweisen) werden mittels eines Ultra-Turrax in 15,8 kg demineralisiertem Wasser dispergiert. 2,8 kg Hydroxypropylmethylcellulose werden in einem zweiten Ansatz in ebenfalls 15,8 kg demineralisiertem Wasser gelöst. Beide Ansätze werden unter leichtem Rühren zusammengegeben und unter Verwendung der in Vergleichsbeispiel 1 angegebenen Geräte und Methoden auf 2,8 kg Neutralpellets aufgetragen.

Der Auftrag der Zwischenschicht erfolgt, wie in Vergleichsbeispiel 1 erläutert, unter Verwendung von 1,6 kg mikrokristalliner Cellulose vom Typ AVICEL PH®-105 und 3,1 kg HPMC in 35 kg demineralisiertem Wasser.

Anschließend wird, wie in Vergleichsbeispiel 1 erläutert, ein magensaftresistenter Überzug aufgetragen, unter Verwendung einer Dispersion aus 17,5 kg Eudragit L30D55, 1,3 kg PEG 6000, 200 g Glycerolmonostearat und 14,9 kg demineralisiertem Wasser. Das Auftragen erfolgt durch Aufsprühen.

Beispiel 2

Entsprechend der Vorschrift des Beispiels 1 werden Wirkstoffpellets mit dem Wirkstoff Lansoprazol hergestellt. Die verwendeten Hilfsstoffe und die eingesetzten Mengen sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

Beispiel 3

Entsprechend der Vorschrift des Beispiels 1 werden Wirkstoffpellets mit dem Wirkstoff Omeprazol hergestellt. Die verwendeten Hilfsstoffe und die eingesetzten Mengen sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich. Die Pellets wurden auf übliche Art und Weise zu einer "multiple unit dosage form" verpreßt.

Beispiel 4

Die Pellets der Vergleichsbeispiele und der Beispiele wurden einem üblichen Lagerungstest unter offenen Bedingungen (40°C/75% relative Luftfeuchte) unterworfen, und die Zersetzung des Wirkstoffs nach vier Wochen Lagerung wurde auf bekannte Art und Weise bestimmt.

In der folgenden Tabelle werden die Bestandteile der Pellets der Vergleichsbeispiele 1 und 2 und der Beispiele 1, 2 und 3 zusammengefaßt und die Ergebnisse des Lagerungstests gegenübergestellt.

Angaben in mg / Einzeldosis	Vergleichs- beispiel 1	Vergleichs- beispiel 2	Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 3
A) Wirkstoffschicht					
Lansoprazol				15,0	
Omeprazol	20,0	20,0	20,0		20
HPMC	10,0	10,0	20,0	15,0	20
Mikrokristalline Cellulose			10,0	7,5	10
Na ₂ HPO ₄	1,5	1,5			
Polysorbat 80	1,5	1,5			
Neutralpellets	36,5	36,5	20,0	75,0	20
B) Zwischenschicht					
HPMC	26,0	26,0	22,5	13,4	24
PEG 6000	5,2	5,2			
Mikrokristalline Cellulose			11,3	6,7	12
C) MSR Film					
Eudragit L	60,0	60,0	38,0	30,6	38,75
Eudragit NE					11,25
PEG 6000	9,0		9,5	1,5	5,81
Glycerolmono- stearat	2,0	2,0	1,1		1,50
Talkum				7,7	
Triethylcitrat		9,0			
Natriumhydroxid	pH-Wert-Einstellung auf pH 4 bis 6,5 nach Bedarf bzw. Herstellerangabe				
Abbau bei 40/75, offene Lagerung:					
Nach 4 Wochen	48,7 %	45,4 %	16,5 %	3,3 %	13,0%

Es zeigt sich, daß der Abbau des Omeprazols in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel erheblich geringer ist, als in Arzneimitteln, bei denen das Omeprazol nicht durch Mischen mit mikrokristalliner Cellulose stabilisiert wurde, sondern durch Zusatz einer geringen Menge einer alkalischen Pufferverbindung, die einen alkalischen pH-Wert erzeugen kann. Die Menge an Eudragit wurde derart gewählt, daß die Dicke des magensaftresistenten Überzugs vergleichbar war und den Empfehlungen des Herstellers des enterischen Polymers entsprach. Hierdurch sollten Effekte durch eine verschiedene Dicke der enterischen Beschichtung ausgeschlossen werden. Um jeden Zweifel zu vermeiden, wurde allenfalls bei den enterischen Beschichtungen der Vergleichsbeispiele eine etwas höhere Schichtdicke gewählt, so daß eher zu erwarten gewesen wäre, daß die Pellets der Vergleichsbeispiele eine bessere Stabilisierung des Wirkstoffs zur Verfügung stellen.

Beispiel 5

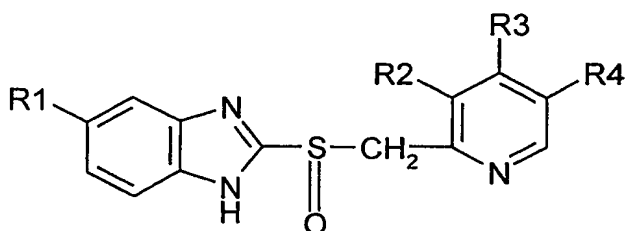
Die Stabilität der Pellets gemäß Beispiel 1 wurde mit der Stabilität des kommerziellen Produkts ANTRA MUPS® verglichen. Bei ANTRA MUPS® handelt es sich um eine "multiple unit dosage form" mit dem Wirkstoff Omeprazol, also um zu einer Tablette verpreßte Omeprazol-haltige Pellets.

Unter den gleichen Bedingungen, wie vorstehend beschrieben (vierwöchige offene Lagerung bei 40°C und 75% relativer Luftfeuchte), betrug der Abbau des Wirkstoffs in dem Produkt ANTRA MUPS® nach vier Wochen 25% gegenüber 13% Abbau bei dem Arzneimittel des Beispiels 3, was erneut die ausgezeichnete Stabilisierung verdeutlicht, die erfindungsgemäß durch die Kombination von mikrokristalliner Cellulose mit einem Benzimidazolderivat der Formel I erzielt werden kann.

ratiopharm GmbH

Ansprüche:

1. Orales Arzneimittel in Form von Pellets enthaltend eine Benzimidazolverbindung der Formel I



worin R1 Wasserstoff, Methoxy oder Difluormethoxy ist, R2 Wasserstoff, Methyl oder Methoxy ist, R3 Methoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy oder 3-Methoxypropoxy ist und R4 Wasserstoff, Methyl oder Methoxy ist, umfassend

- (a) einen inerten Kern
- (b) darauf eine Wirkstoffschicht, die die Benzimidazolverbindung der Formel I enthält
- (c) gegebenenfalls eine oder mehrere Zwischenschichten und
- (d) eine äußere Schicht, die einen enterischen Überzug umfaßt,

dadurch gekennzeichnet, daß die Benzimidazolverbindung der Formel I im Gemisch mit mikrokristalliner Cellulose vorliegt.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, in der die Benzimidazolverbindung der Formel I Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol oder Pantoprazol ist.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, bei dem die mikrokristalline Cellulose aus Teilchen mit einer mittleren Teilchengröße von 100 µm oder darunter besteht.
4. Arzneimittel nach Anspruch 3, bei dem die mikrokristalline Cellulose aus Teilchen mit einer mittleren Teilchengröße von 50 µm oder darunter besteht.

5. Arzneimittel nach Anspruch 4, bei dem die mikrokristalline Cellulose aus Teilchen mit einer Teilchengröße von etwa 20 μm besteht.
6. Arzneimittel nach Anspruch 3, bei dem die Korngrößenverteilung der mikrokristallinen Cellulose derart ist, daß weniger als 10% der Teilchen eine Größe von 250 μm oder darüber aufweist und weniger als 50% der Teilchen eine Größe von 75 μm oder darüber aufweist.
7. Arzneimittel nach Anspruch 4, bei dem die Korngrößenverteilung der mikrokristallinen Cellulose derart ist, daß weniger als 2% der Teilchen eine Größe von 250 μm oder darüber aufweist und weniger als 30% der Teilchen eine Größe von 75 μm oder darüber aufweist.
8. Arzneimittel nach Anspruch 5, bei dem die Korngrößenverteilung der mikrokristallinen Cellulose derart ist, daß weniger als 0,1% der Teilchen eine Größe von 250 μm oder darüber aufweist und weniger als 1% der Teilchen eine Größe von 75 μm oder darüber aufweist.
9. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, bei dem die mikrokristalline Cellulose eine Schüttdichte von 0,30 g/cm^3 oder darunter aufweist.
10. Arzneimittel nach Anspruch 9, bei dem die mikrokristalline Cellulose eine Schüttdichte von 0,28 g/cm^3 oder darunter aufweist.
11. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, bei dem die Wirkstoffschicht als Bindemittel Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose aufweist.
12. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, bei dem die Menge an mikrokristalliner Cellulose 25% bis 150%, bezogen auf das Gewicht der Menge der Benzimidazolverbindung der Formel I, beträgt.
13. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 12, bei dem eine Zwischenschicht vorhanden ist, die mikrokristalline Cellulose und ein Bindemittel enthält.

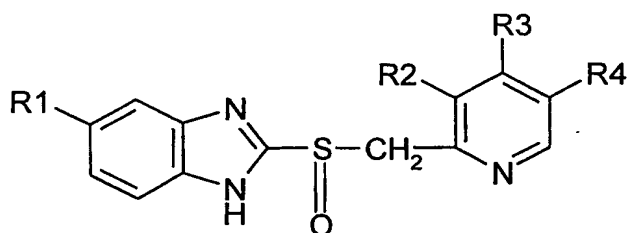
14. Arzneimittel nach Anspruch 13, bei dem die Zwischenschicht Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose als Bindemittel enthält.

15. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 13 oder 14, in dem die Zwischenschicht mikrokristalline Cellulose in einer Menge von 25 bis 100 Gew.-%, bezogen auf die Menge des Bindemittels, enthält.

16. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 15, bei dem eine Benzimidazolverbindung der Formel I auf einen inerten Kern aufgetragen wird, so daß sich eine Wirkstoffschicht bildet, auf diese Wirkstoffschicht gegebenenfalls eine Zwischenschicht aufgetragen wird und als äußerste Schicht eine enterische Beschichtung aufgetragen wird.

17. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem die Wirkstoffschicht aus einer wäßrigen Dispersion aufgetragen wird.

18. Verwendung von mikrokristalliner Cellulose zur Verbesserung der Stabilität einer Benzimidazolverbindung der Formel I



worin

R1 Wasserstoff, Methoxy oder Difluormethoxy ist,

R2 Wasserstoff, Methyl oder Methoxy ist,

R3 Methoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy oder 3-Methoxypropoxy ist und

R4 Wasserstoff, Methyl oder Methoxy ist,

in der Wirkstoffschicht eines Pellets, das aus einem inerten Kern, einer Wirkstoffschicht, gegebenenfalls einer oder mehrerer Zwischenschichten und einer äußeren Schicht, die einen enterischen Überzug umfaßt, aufgebaut ist.

19. Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Benzimidazolverbindung der Formel I um Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol oder Pantoprazol handelt.

20. Verwendung nach Anspruch 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrokristalline Cellulose wie in einem der Ansprüche 3 bis 10 definiert ist.

ratiopharm GmbH

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft orale Arzneimittel in Form von Pellets, bei welchen eine Benzimidazolverbindung durch Kombination mit einer mikrokristallinen Cellulose stabilisiert wird.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.